

一种维生素 A 脂质体及其制备方法

技术领域

本发明涉及药物制剂及化妆品领域，具体涉及含维生素 A 的脂质体
5 及其制备方法。

背景技术

维生素 A 是人体必需的营养素之一，它在调节和控制多种正常组织
10 和上皮细胞的增殖分化、生长发育、形态发生、代谢、内环境的稳定平
衡、暗视觉和生殖等方面具有广泛的生物活性，特别是在维持上皮细胞
完整以及活化皮肤细胞上起着关键性作用，它能有效地增加皮肤细胞的
活性，使皮肤光亮而富有弹性。因此国内外许多化妆品中含有维生素 A
作为活性成分。

但维生素 A 作为皮肤用药还存在不足。由于维生素 A 结构中含有较
15 多的不饱和双键、稳定性较差；维生素 A 分子量较大，不易透过皮肤；
维生素 A 是一种脂溶性药物，需用亲水性载体包裹后才能使用。

脂质体具有类脂质双分子构成的微型泡囊结构，能提高被包封药物
的稳定性、促进药物透皮吸收、延长药物的作用时间、对局部病变部位
有靶向作用及降低药物毒副作用等，因此，脂质体作为药物载体已广泛
20 应用于药物制剂及化妆品工艺配方中。维生素 A 脂质体可提高维生素 A
的稳定性、增强其透皮能力并增加它的水溶性。因此，维生素 A 脂质体
及其化妆品已成为研究热点。

迄今报道的维生素 A 脂质体均为普通脂质体即为脂质体混悬液，维
生素 A 脂质体混悬液在实际应用方面还存在明显的不足。这是由于：

25 1. 脂质体混悬液作为胶体溶液是一种热力学不稳定系统，在水溶液
中易发生聚集、融合、沉降，此外类脂质的氧化分解，包封药物的渗漏
等也导致脂质体的不稳定；

2. 维生素 A 结构的不稳定性使药物在水溶液中显得更不稳定；
3. 维生素 A 脂质体混悬液中维生素 A 的含量往往是固定的，而不同化妆品中对维生素 A 的含量要求不同，由于脂质体的组分份量有一定范围，使维生素 A 脂质体混悬液在含有维生素 A 化妆品的配制时显得不够灵活，存在相当的不足。
5

因此，寻找一种能使脂质体及其药物更为稳定、可长期放置并且方便、灵活，便于含维生素 A 组分化妆品配制的脂质体显得尤为重要。

本发明的一个目的即在于提供一种维生素 A 脂质体，这种维生素 A 脂质体既提高维生素 A 的稳定性，又提高脂质体的稳定性，并且在化妆
10 品配制使用时更灵活、方便。

本发明的另一个目的在于提供这种维生素 A 脂质体的制备方法。

发明概述

本发明提供的维生素 A 脂质体，以包封的维生素 A 为活性成分，以支撑剂和其它脂质成分为辅料和膜材。
15

本发明提供的维生素 A 脂质体的制备方法，是先将维生素 A 和脂质成分加入支撑剂配制成固体状的维生素 A 前体脂质体，使用前再根据需要加水，经水合、振荡制得维生素 A 脂质体。

20 发明详述

本发明公开的是可提高维生素 A 稳定性、提高脂质体稳定性、并使含维生素 A 的化妆品配制更为方便合理的一种维生素 A 脂质体。

本发明的维生素 A 脂质体包含维生素 A 作为其活性成分，支撑剂和脂质成分作为辅料和膜材。其中维生素 A 的含量为 0.1~20%，支撑剂的
25 含量为 2~40%，其余为脂质成分、缓冲剂和水。

本发明的维生素 A 脂质体中，支撑剂为选自甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、氯化钠、聚乙烯吡咯烷酮等中的一种或几种。

本发明的维生素 A 脂质体中，脂质成分为选自大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、神经酰胺、苄泽类非离子型表面活性剂、胆固醇等中的一种或几种。

5 本发明还公开了维生素 A 脂质体的制备方法，即将维生素 A 和其它脂质成分通过加入支撑剂配制成固体状的维生素 A 前体脂质体，然后加水制备维生素 A 脂质体。维生素 A 前体脂质体是一种颗粒状的干燥固体制剂，临用前加一定量的水，经水合、振荡即能回复成维生素 A 脂质体。

10 本发明的维生素 A 脂质体制备方法中，所述维生素 A 前体脂质体的制备步骤如下：

(1) 将维生素 A 与其它脂质成分加热熔融或用有机溶剂溶解，制成脂质溶液；

15 (2) 通过流化床将上述脂质溶液直接喷雾在悬浮于流化床中的支撑剂上，挥发有机溶剂，得干燥的维生素 A 前体脂质体；或将配制的维生素 A 脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过薄膜分散法或熔融法或注入法方式制成含有支撑剂的维生素 A 脂质体，经冷冻干燥或喷雾干燥，去除水分，得干燥的维生素 A 前体脂质体。

本发明所述的维生素 A 前体脂质体中，维生素 A 的含量为 0.2~40%，加水回复成脂质体后，维生素 A 在脂质体中含量为 0.1~20%。

20 本发明所述的维生素 A 前体脂质体中，支撑剂的含量为 1~80%，支撑剂在脂质体中含量为 2~40%。

本发明通过前体脂质体法制备维生素 A 脂质体除了具有普通脂质体的优点，如提高维生素 A 稳定性、增加药物的透皮吸收、延长药物的作用时间等外，还具有以下优点：

25 1. 提高维生素 A 脂质体的稳定性。由于前体脂质体是一种固体制剂，可解决普通脂质体的聚集、沉降、融合、渗漏等的不稳定性问题。维生素 A 前体脂质体可长期稳定放置，使用前加水水合振荡即成普通脂质体。

2. 提高维生素 A 的稳定性。由于维生素 A 前体脂质体是一种固体

制剂，不稳定活性成分在固体状态下比液体状态更稳定。

3. 可与所需制剂中其它组分任意调配，使含有维生素 A 的化妆品配制更为简单、方便。在含有脂质体的化妆品中，脂质体所占整个化妆品体积百分率有一定的范围，超过了此范围就会影响到化妆品的有关性质，
 5 如粘度、流动性、稠度、活性成分的含量等，而且不同的化妆品要求的维生素 A 含量也不同，由于单位量的普通脂质体中维生素 A 的含量是固定的，因此，在化妆品组分配制时，使用普通脂质体来配制就显不便，也就是说需要配制不同维生素 A 含量的脂质体来满足不同的需要。本发明所述维生素 A 前体脂质体在临用前只需控制加入水的量，即可配制不同维生素 A 含量的脂质体，从而满足不同化妆品配方的需求。
 10

本发明经稳定性实验，结果表明维生素 A 前体脂质体与普通脂质体相比，前者的稳定性明显提高。

本发明分别将 3 批维生素 A 前体脂质体、维生素 A 普通脂质体于温度 40℃、相对湿度 75% 条件下放置。于放置后 0、1、2、3 个月分别用
 15 高效液相色谱法测定维生素 A 前体脂质体和普通脂质体中维生素 A 含量。以 0 个月时前体脂质体和普通脂质体中维生素 A 的含量为 100%，其它各时间维生素 A 的含量与之相比，可得出含量变化百分率。结果表明，普通脂质体中维生素 A 的含量随时间的延长而明显降低，但是，维生素 A 前体脂质体中维生素 A 的含量变化不大。因此，维生素 A 前体脂质体能
 20 明显提高其中活性成分维生素 A 的稳定性。

表 1 为 维生素 A 在前体脂质体和普通脂质体中稳定性比较，n=3。

表 1

时间 (月)	维生素 A 变化百分率 (%)			
	0	1	2	3
普通脂质体	100.00	90.24	87.12	76.33
前体脂质体	100.00	99.98	100.05	97.80

本发明方法所制得的维生素 A 脂质体可用于药物制剂以及含有维生素 A 化妆品的配制。

5 具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步阐述，但这些实施例绝不是对本发明的任何限制。

实施例 1：

10 取维生素 A 10 g, 大豆卵磷脂 30 g, 胆固醇 30 g, 泊洛沙姆 F₆₈ 40 g, 葡萄糖 200 g, 氯仿 200 ml, pH 7.4 磷酸缓冲液加至 1000 ml。

将上述维生素 A、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加入 10 升的圆底烧瓶中，用氯仿将上述脂质成分溶解，置 25~40℃恒温水浴中旋转薄膜蒸发，使脂质在圆底烧瓶底部成一层薄膜，备用。用磷酸缓冲液 (pH 15 7.4) 800 ml 将所述葡萄糖溶解，过滤，将滤液倒入上述烧瓶中，水合，振荡，用磷酸缓冲液 (pH 7.4) 将混合液体加至 1000 ml，经超声处理 (output 4, duty cycle 50%, time 10 mins)，得到脂质体混悬液，经冷冻干燥 (温度 -50℃，真空度 20—100 millitorr)，即得疏松的维生素 A 前体脂质体。

临用前根据需要，加适量蒸馏水振荡，即得维生素 A 脂质体。

20

实施例 2：

取维生素 A 100 g, 蛋黄卵磷脂 50 g, 胆固醇 50 g, 蔗糖 40 g, pH 7.4 磷酸缓冲液加至 1000 ml。

将上述维生素 A、蛋黄卵磷脂、胆固醇置三角烧瓶中，加热熔融或加适量有机溶剂加热溶解，置于 80℃恒温水浴中备用。用磷酸缓冲液 (pH 7.4) 800 ml 将组份量的蔗糖溶解，过滤，将滤液水浴加热至与脂质溶液相同温度，将水溶液与脂质溶液振荡混合，冷却，用磷酸缓冲液 (pH 7.4)

加至 1000 ml, 经高压均质处理 (高压 50MPa, 低压 10MPa), 得到脂质体混悬液, 经喷雾干燥, 即得流动性很好的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要, 加适量蒸馏水振荡, 即得维生素 A 脂质体。

5 实施例 3

取维生素 A 50 g, 聚二氧乙烯十六烷基醚 60 g, 胆固醇 40 g, 泊洛沙姆 F₆₈ 50 g, 海藻糖 80 g, 乙醚 200 ml, 磷酸缓冲液 (pH 7.4) 加至 1000 ml。

将上述维生素 A、聚二氧乙烯十六烷基醚、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加到 500 ml 三角烧瓶中, 用乙醚将上述脂质成分溶解, 备用。用磷酸缓冲液 (pH 7.4) 800 ml 将所述的海藻糖溶解, 过滤, 将滤液倒入三角烧瓶中, 置 30~60°C 恒温水浴中, 磁力搅拌, 搅拌速度 200~1000rpm, 挥发有机溶剂, 得到脂质体混悬液, 经冷冻干燥 (温度 -50°C, 真空度 20~100 毫托), 即得疏松的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要, 加适量蒸馏水振荡, 即得维生素 A 脂质体。

以上实施例仅仅是举例说明本发明的优选实施方式, 但对本领域技术人员来说可以对此作出种种修改和变化, 而不背离本发明的精神和范围, 所附的权利要求书覆盖本发明范围内的所有这些修改。

权 利 要 求

- 1、一种维生素 A 脂质体，包含维生素 A 作为其活性成分，支撑剂和脂质成分作为辅料和膜材。
- 5 2、如权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其中维生素 A 的含量为 0.1~20%，支撑剂的含量为 2~40%，其余为脂质成分、缓冲剂和水。
- 3、如权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其中支撑剂为选自甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、氯化钠、聚乙烯吡咯烷酮等中的一种或几种。
- 10 4、如权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其中脂质成分为选自大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、神经酰胺、苄泽类非离子型表面活性剂、胆固醇等中的一种或几种。
- 15 5、一种维生素 A 脂质体的制备方法，其特征在于先将维生素 A 和脂质成分加入支撑剂配制成固体状的维生素 A 前体脂质体，使用前再根据需要加水，经水合、振荡制得维生素 A 脂质体。
- 6、如权利要求 5 所述的维生素 A 脂质体的配制方法，其中所述维生素 A 前体脂质体中维生素 A 的含量为 0.2~40%，支撑剂的含量为 1~80%
20%，其余为脂质成分。
- 7、如权利要求 5 所述的维生素 A 脂质体的配制方法，其中所述维生素 A 前体脂质体的制备步骤如下：
 - (1) 将维生素 A 与其它脂质成分加热熔融或用有机溶剂溶解，制成脂质溶液；
 - 25 (2) 通过流化床将上述脂质溶液直接喷雾在悬浮于流化床中的支撑剂上，挥发有机溶剂，得干燥的维生素 A 前体脂质体；或将配制的维生素 A 脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过薄膜分散法或熔融法或注入法方式制成含有支撑剂的维生素 A 脂质体，经冷冻干燥或喷雾干燥，去除水分，得干燥的维生素 A 前体脂质体。